

## DetECCIÓN DE GENES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN AISLADOS DE *Escherichia coli* DE CERDOS DE PRODUCCIÓN CON CUADROS DIARRÉICOS

### Detection of antimicrobial resistance genes in isolates of *Escherichia coli* from production pigs with diarrheal diseases

Diana Escalante E.<sup>1\*</sup>, Katherine Montalvo A.<sup>1</sup>, Luis Alvarez V.<sup>1</sup>, Roger Surco L.<sup>1</sup>, Joel Palomino-Farfán.<sup>1</sup>, Sonia Calle E.<sup>1</sup>, Juan Siuce M.<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo la detección de los genes de resistencia a los antibióticos en aislados de *Escherichia coli* obtenidos de cerdos con cuadros diarréicos granjas tecnificadas de Lima Metropolitana desde 2017 hasta 2020. Se evaluaron 119 aislados de *E. coli*. Los aislados fueron reactivados para extraer el ADN y detectar los genes de resistencia a los principales antibióticos y de mayor importancia en la industria porcina, tales como las tetraciclinas (*tetA*, *tetB* y *tetC*), sulfonamidas (*sul1*, *sul2* y *sul3*), estreptomicina-espectinomicina (*strA/strB*, *aadA*) y apramicina (*aac(3)IV*) mediante la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) convencional. El 98.3% (117/119) de los aislados fueron positivos a por lo menos un gen de resistencia antimicrobiana, especialmente al grupo de las tetraciclinas (88.2%). De los 10 genes de resistencia antimicrobiana considerados, el gen *tetA* tuvo la frecuencia más alta (68%; 81/119), seguido del gen *sul3* (64.7%; 77/119). El elevado porcentaje de genes de resistencia antimicrobiana indica una realidad a la problemática de la resistencia bacteriana contra los antimicrobianos en la zona del estudio, de allí la importancia de la vigilancia y el correcto uso de los antibióticos.

**Palabras clave:** *Escherichia coli*; cerdo; resistencia antimicrobiana; genes de resistencia

<sup>1</sup> Laboratorio de Microbiología y Parasitología Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

\* E-mail: [diana.escalante@unmsm.edu.pe](mailto:diana.escalante@unmsm.edu.pe)

Recibido: 16 de mayo de 2022

Aceptado para publicación: 28 de julio de 2022

Publicado: 27 de octubre de 2022

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

## ABSTRACT

The aim of this study was to detect antibiotic resistance genes in *Escherichia coli* isolates obtained from pigs with diarrhoea in intensive pig farms in Metropolitan Lima from 2017 to 2020. In total, 119 *E. coli* isolates were evaluated. The isolates were reactivated to extract the DNA and detect the resistance genes to the main antibiotics and of greater importance in the pig industry, such as tetracyclines (*tetA*, *tetB* and *tetC*), sulfonamides (*sul1*, *sul2* and *sul3*), streptomycin-spectinomycin (*strA/strB*, *aadA*) and apramycin (*aac(3)IV*) by conventional Polymerase Chain Reaction (PCR). Results showed that 98.3% (117/119) of the isolates were positive for at least one antimicrobial resistance gene, especially the tetracycline group (88.2%). Of the 10 antimicrobial resistance genes considered, the *tetA* gene had the highest frequency (68%; 81/119), followed by the *sul3* gene (64.7%; 77/119). The high percentage of antimicrobial resistance genes indicates a reality of the problem of bacterial resistance against antimicrobials in the study area, hence the importance of antimicrobial resistance surveillance and the correct use of antibiotics.

**Key words:** *Escherichia coli*; pig; antimicrobial resistance; resistance genes

## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en una problemática importante en salud pública, que involucra tanto humanos como animales, y que ha afectado notablemente los resultados de los tratamientos de una enfermedad específica. Se han establecido factores que propician la resistencia, tales como el uso excesivo de antibióticos, sobre todo en infecciones que no las requieren, dosis incorrectas de los medicamentos o tratamientos incompletos por falta de recursos económicos (OMS, 2001). Ante esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido estrategias para contener la resistencia contra los antimicrobianos, tanto los utilizados en el humano como en los animales, una de las cuales consiste en la vigilancia de resistencia antimicrobiana mediante métodos *in vivo* e *in vitro*. En este último se encuentran la clasificación fenotípica y molecular (pruebas genéticas) que están siendo utilizado en diversos países para detectar genes de resistencia antimicrobiana en animales de producción (Boerlin *et al.*, 2005; Brand *et al.*, 2017; Mazurek *et al.*, 2018).

*Escherichia coli* es una bacteria gram negativa comensal, presente en el tracto digestivo de humanos y animales. También es el agente causal de diversas enfermedades en los porcinos, como la colibacilosis neonatal y posdestete que cursa con diarrea, causando altas tasas de morbilidad con disminución en la producción e incremento de los costos en el tratamiento, además de mortalidad, siendo esta una de las enfermedades de mayor relevancia en la industria porcina (Luppi, 2017; Zimmerman *et al.*, 2019).

Según reportes de uso de antimicrobianos de Canadá (CIPARS, 2018), los principales antibióticos utilizados en la producción porcina para el tratamiento de colibacilosis entéricas son las tetraciclinas, apramicina, sulfonamidas, estreptomycin y amoxicilina-ácido clavulánico, observando cada vez más resistencia contra estos en los protocolos de tratamiento (Luppi, 2017). El problema con esta enfermedad se ha exacerbado debido al uso inadecuado de los antibióticos en los animales (Burow *et al.*, 2014), donde médicos veterinarios y productores reportan casos de colibacilosis porcina y otras enfermedades bacterianas en anima-

Cuadro 1. Secuencia de los cebadores de los genes de resistencia antimicrobiana utilizados en el estudio

Grupo de antibiótico	Gen	Cebador	Secuencia 5' - >3'	Amplicón (pb)	Referencia
Amino-glucosido	<i>aac(3)IV</i>	Aac4-L	TGCTGGTCCACAGCTCCTTC	653	Boerlin <i>et al.</i> (2005)
		Aac4-R	CGGATGCAGGAAGATCAA		
	<i>aadA</i>	4F	GTGGATGGCGGCCTGAAGCC	525	
		4R	AATGCCAGTCGGCAGCG		
Estrepto-micina	<i>strA</i>	2F	CCTGGTGATAACGGCAATTC	546	
		2R	CCAATCGCAGATAGAAGGC		
	<i>strB</i>	3F	ATCGTCAAGGGATTGAAACC	509	
		3R	GGATCGTAGAACATATTGGC		
Tetraciclina	<i>tetA</i>	TetA-L	GGCGGTCTTCTTCATCATGC	502	Lanz <i>et al.</i> (2003)
		TetA-R	CGGCAGGCAGAGCAAGTAGA		
	<i>tetB</i>	TetB-L	CATTAATAGGCGCATCGCTG	930	
		TetB-R	CATTAATAGGCGCATCGCTG		
Sulfonamidas	<i>tetC</i>	TetC-L	GCTGTAGGCATAGGCTTGGT	888	
		TetC-R	GCCGGAAGCGAGAAGAATCA		
	<i>sul1</i>	Sul1-L	GTGACGGTGTTCGGCATTCT	779	
		Sul1-R	TCCGAGAAGGTGATTGCGCT		
<i>sul2</i>	Sul2-L	CGGCATCGTCAACATAACCT	721		
	Sul2-R	TGTGCGGATGAAGTCAGCTC			
	Sul3-F	GAGCAAGATTTTTGGAATCG		880	
Sul3-R	CATCTGCAGCTAACCTAGGGCT TTGGA	Perreten y Boerlin (2003)			

les que son resistentes a diferentes protocolos terapéuticos (Van Boeckel *et al.*, 2015). Ante esto, y con el fin de evaluar la situación local, el objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de genes de resistencia antimicrobiana en aislados de *Escherichia coli* en cerdos con cuadros diarreicos mediante PCR convencional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Material Experimental

Se utilizaron 119 aislados de *Escherichia coli* obtenidos de muestras de intestino de cerdos con cuadros diarreicos remitidas al Laboratorio de Bacteriología de la Fa-

Cuadro 2. Frecuencia de resistencia antimicrobiana a cuatro grupos de antibióticos de 119 aislados de *E. coli* obtenidos de cuadros diarreicos en cerdos (Región Lima, 2017-2020)

	n	%
Estreptomicina-espectinomicina	77	64.7
Sulfonamidas	78	65.5
Tetraciclina	105	88.2
Apramicina	3	2.5

Cuadro 3. Frecuencia de resistencia antimicrobiana a más de dos antibióticos de cepas de 119 aislados de *E. coli* obtenidos de cuadros diarreicos en cerdos (Región Lima, 2017-2020)

Antibióticos	Aislados positivos	
	n	%
Est <sup>1</sup> -Esp <sup>2</sup> +Sul <sup>3</sup>	51	42.9
Est-Esp+Tet <sup>4</sup>	69	57.9
Sul+Tet	71	59.6
Est-Esp+Sul+Tet	48	40.3
Sul+Tet+Apr	1	0.8
Est-Esp+Apr	1	0.8
Est-Esp+Sul+Tet+Apr <sup>5</sup>	1	0.8

<sup>1</sup> Estreptomicina, <sup>2</sup> Espectinomicina, <sup>3</sup> Sulfonamidas, <sup>4</sup> Tetraciclinas, <sup>5</sup> Apramicina

cultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en Lima, Perú, Perú por veterinarios y productores de 12 granjas porcinas tecnificadas de la región de Lima entre 2017 y 2020.

### Reactivación de Aislados y Extracción del ADN

Los aislados se reactivaron en caldo Trypticase de soya (Merck, Alemania) y posteriormente fueron sembrados en agar

MacConkey (Merck, Alemania). La extracción de ADN genómico se realizó con el kit de extracción de ADN GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, USA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Una vez extraído el ADN se preservó a -20 °C.

### Identificación de Genes de Resistencia por PCR

Para la estandarización de los esquemas de PCR para cada gen se tomó como referencia los protocolos y los cebadores empleados por Madsen *et al.* (2000), Lanz *et al.* (2003), Perreten y Boerlin (2003) y Boerlin *et al.* (2005) para cuatro grupos de antibióticos (Cuadro 1).

Se amplificó cada gen por muestra con las siguientes condiciones: en un volumen de 20 µl con una concentración de 0.2 µM de cada cebador y 10 µl de 2X PCR HotStart MasterMix (ABM, Canadá) y 1 µl ADN (30-70 ng/µl). Las condiciones del termociclador incluyeron una desnaturalización inicial a 95 °C durante 4 min, seguido por 35 ciclos de 95 °C de desnaturalización durante 1 min, hibridación durante 1 min con la temperatura respectiva según el gen (Cuadro 1) y 72 °C para la elongación durante 1 min, con una elongación final de 72 °C durante 7 min.

Para la corrida electroforética, se preparó el gel de agarosa al 1.5% con buffer TBE al 0.5X durante 80 min a 90 v. Los productos fueron analizados con el buffer de carga SafeGreen (ABM, Canadá) en el transiluminador SafeVIEW (Clever Scientific, UK) de luz azul.

## RESULTADOS

El 98.3% (117/119) de las muestras fueron positivas a por lo menos un gen de resistencia antimicrobiana, destacando el grupo de tetraciclinas (Cuadro 2). Los antibióticos que presentaron resistencia antimicrobiana a más

Cuadro 4. Frecuencia de genes de resistencia antimicrobiana en 119 aislados de *E. coli* obtenidos cuadros diarreicos en cerdos

Genes de resistencia	Positivos	
	n	%
<i>aadA</i> (4F)	47	39.5
<i>strA</i> (2F)	41	34.5
<i>strB</i> (3F)	50	42
<i>sul1</i>	1	0.8
<i>sul2</i>	0	0
<i>sul3</i>	77	64.7
<i>tetA</i>	81	68
<i>tetB</i>	38	31.9
<i>tetC</i>	1	0.8
<i>aac(3)IV</i>	3	2.5

de dos antimicrobianos se presentan en el Cuadro 3, siendo el grupo de las sulfonamidas con las tetraciclinas las de mayor frecuencia. Con respecto a los genes de resistencia antimicrobiana, el gen *tetA* fue el de mayor frecuencia (Cuadro 4), y en los casos donde hubo la participación de más de un gene de resistencia, destacaron los genes *tetA* y *sul3* (Cuadro 5).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que de los 119 aislados de *E. coli*, 98.3% (117/119) presentaron al menos un gen de resistencia antimicrobiana, siendo las tetraciclinas el grupo de antibióticos con mayores casos de resistencia (88.2%). Esta

Cuadro 5. Frecuencia a dos de genes de resistencia antimicrobiana en 119 aislados de *E. coli* obtenidos de cuadros diarreicos en cerdos

	<i>aadA</i> (4F)	<i>strA</i> (2F)	<i>StrB</i> (3F)	<i>Sul1</i>	<i>Sul3</i>	<i>TetA</i>	<i>TetB</i>	<i>TetC</i>	<i>aac</i> (3)IV
<i>aadA</i> (4F)	-	16 (13.4)	18 (15.1)	0	35 (29.4)	33 (27.3)	12 (10.0)	0	1 (0.8)
<i>strA</i> (2F)	16 (13.4)	-	41 (34.5)	0	22 (18.5)	33 (27.3)	16 (13.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
<i>StrB</i> (3F)	18 (15.1)	41 (34.5)	-	1 (0.8)	29 (24.4)	34 (28.6)	16 (13.4)	1 (0.8)	2 (1.7)
<i>Sul1</i>	0	0	1 (0.8)	-	0	0	0	0	0
<i>Sul3</i>	35 (29.4)	22 (18.5)	29 (24.4)	0	-	55 (46.2)	27 (22.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
<i>TetA</i>	33 (27.3)	33 (27.3)	34 (28.6)	0	55 (46.2)	-	13 (10.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
<i>TetB</i>	12 (10.0)	16 (13.4)	16 (13.4)	0	27 (22.7)	13 (10.9)	-	0	1 (0.8)
<i>TetC</i>	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	-	0
<i>aac</i> (3)IV	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	-

alta frecuencia ha sido determinada en estudios previos; así, en Canadá, *E. coli* provenientes de cerdos mostraron 100% de resistencia en cepas de ETEC (Boerlin *et al.*, 2005). Inclusive, estudios que abarcan varias especies de animales, concluyen que los porcinos presentan mayor frecuencia en la resistencia antimicrobiana (Lanz *et al.*, 2003; Lim *et al.*, 2007). En el Perú, Saldarriaga *et al.* (2000) y Monterroso *et al.* (2019) encontraron que el 97% de las 340 aislados y 100% de 36 aislados de *E. coli*, respectivamente, presentaban resistencia por lo menos a un antibiótico, resultados similares al presente estudio donde 98.3% (117/119) de los aislados fue resistente a por lo menos un antibiótico. Estos hallazgos muestran la alta prevalencia de resistencia antimicrobiana en las granjas porcinas tecnificadas a distintos antimicrobianos.

Los aislados de *E. coli* evaluados presentaron mayor resistencia contra las tetraciclinas (88.2%), seguido de las sulfonamidas (65.5%) y estreptomycin-espectinomycin (64.7%). La alta resistencia a las tetraciclinas, antimicrobiano de mayor frecuencia de uso en las granjas porcinas, también ha sido descrita por Boerlin *et al.* (2005), encontrando 100% de frecuencia en cepas ETEC y por Lim *et al.* (2007), donde el 96.3% de aislados de *E. coli* de cerdos aparentemente sanos fueron resistentes a las tetraciclinas. Esto podría explicarse debido al uso de las tetraciclinas como promotores de crecimientos, administrados en subdosis, lo cual permitiría una selección de bacterias resistentes que podrían tener el rol de reservorio de genes de resistencia para otras bacterias comensales y patógenas (Chopra y Roberts, 2001).

El gene *tetA* fue el de mayor frecuencia de resistencia antimicrobiana, resultado que concuerda con el hallazgo de 92% de frecuencia por Boerlin *et al.* (2005), donde no solo es el gen predominante en el grupo de las tetraciclinas, sino entre todos los genes de resistencia antimicrobiana evaluados. Resultados similares han sido reportados en otros

estudios (Lanz *et al.*, 2003; Schwaiger *et al.*, 2010; Sheikh *et al.*, 2012). Sin embargo, Maynard *et al.* (2003), encontraron una baja frecuencia del gen *tetA* (25%) comparado con el gen *tetB* (80%) en muestras recolectadas entre 1978 al 2000. Estudios iniciales como el Sunde *et al.* (1998) posicionaron a los genes *tetB* y *tetC* como predominantes en la resistencia contra tetraciclinas.

El segundo gen de resistencia antimicrobiana con mayor frecuencia fue *sul3* (64.7%), a diferencia de otros estudios donde el gen predominante en las sulfonamidas corresponde al gen *sul1* (Boerlin *et al.*, 2005; Brand *et al.*, 2017; Mazurek *et al.*, 2018); sin embargo, Sheikh *et al.* (2012), obtuvieron la misma frecuencia de resistencia en los genes *sul1* y *sul3* (9.8%) en muestras procedentes de carne de cerdo. Otros autores (Lanz *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 2010) no consideraron el gen *sul3* en sus estudios, siendo el gen *sul1* el predominante. Esto es debido a que recién en 2003 se descubrió el gen *sul3* en la población porcina de Suiza (Perreten y Boerlin, 2003), demostrando la capacidad de adaptación bacteriana contra los antimicrobianos. Para el gen *sul1* solo se obtuvo una muestra positiva; sin embargo, esta no fue corroborada con el secuenciamiento completo del genoma. Por otro lado, el gen *sul2* no fue encontrado en este estudio, mientras que para Schwaiger *et al.* (2010) fue el gen predominante en el grupo de las sulfonamidas y el gen *sul3* el de menor frecuencia.

Los genes *strB*, seguido del gen *aadA*, fueron los de mayor frecuencia del grupo de la estreptomycin-espectinomycin, resultado que difiere con otros estudios, donde el gen *aadA* es el más frecuente dentro del grupo de los aminoglucósidos en porcinos (Lanz *et al.*, 2003; Boerlin *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2010; Sheikh *et al.*, 2012; Mazurek *et al.*, 2018). En el estudio realizado por Saldarriaga *et al.* (2000) en el país se encontró una resistencia fenotípica más alta hacia la estreptomycin (del 85.91%; 292/340), pese a que dicho antibiótico no fuera administrado, lo cual supone una resistencia cruzada

por el uso de espectinomicina en las marrañas previo al parto, debido a su composición química que los asemeja a los aminoglicósidos (Werth, 2020). El gen *aac(3)IV* fue el de menor frecuencia, encontrándose solo en tres cepas, lo que concuerda con otros estudios (Kozak *et al.*, 2008; Sheikh *et al.*, 2012) donde la frecuencia de este gen de resistencia fue mínima. Sin embargo, este gen es notablemente mayor en los resultados de Smith *et al.* (2010), siendo el segundo gen con más frecuencia en el grupo de aminoglucósidos, alcanzando incluso el 85% de aislamientos positivos. Esto puede deberse a la característica de las cepas usadas, pues los serogrupos en el estudio corresponden al patotipo ETEC y son multidrogo resistentes.

La asociación de genes de resistencia fue mayor entre *tetA* y *sul3*, dado que ambos fueron los genes con mayor frecuencia en este estudio; sin embargo, otros autores no muestran asociación entre estos (Boerlin *et al.*, 2005; Schwaiger *et al.*, 2010; Sheikh *et al.*, 2012), probablemente debido a la baja frecuencia del gen *sul3* en sus resultados. La segunda asociación más frecuente fue de los genes *strA* y *strB*, ambos del grupo de los aminoglucósidos, asociación que se ha visto presente en varios estudios (Boerlin *et al.*, 2005; Schwaiger *et al.*, 2010; Zhao y Dang, 2010), puesto que la interacción de ambos genes garantiza una mayor resistencia contra la estreptomicina (Sunde y Norström, 2005). Por otro lado, la asociación de dos genes de resistencia contra las tetraciclinas fue mínima, al igual que Schwaiger *et al.* (2010), donde el 9% de los aislados presentaban dos genes de resistencia contra las tetraciclinas, lo que podría deberse a una incompatibilidad de plásmidos que contienen genes de resistencia contra las tetraciclinas (Jones *et al.*, 1992; Maynard *et al.*, 2003).

## CONCLUSIONES

- Se determinó una alta presencia de genes de resistencia antimicrobiana (98.3%) en aislados de *E. coli* de cuartos diarreicos de cerdos, siendo los

genes gen *tetA* (68%), *sul3* (64.7%), *strB* (42%) y *aadA* (39.5%) los de mayor frecuencia.

- La frecuencia más alta de resistencia antimicrobiana fue al grupo de las tetraciclinas (88.2%), seguido de las sulfonamidas (65.5%) y estreptomicina-espectinomicina (64.7%).

## LITERATURA CITADA

1. **Boerlin P, Travis R, Gyles CL, Reid-Smith R, Heather Lim NJ, Nicholson V, McEwen S, et al. 2005.** Antimicrobial resistance and virulence genes of *Escherichia coli* isolates from swine in Ontario. *Appl Environ Microb* 71: 6753-6761. doi: 10.1128/aem.71.11.6753-6761.2005
2. **Brand P, Gobeli S, Perreten V. 2017.** Pathotyping and antibiotic resistance of porcine enterovirulent *Escherichia coli* strains from Switzerland (2014-2015). *Schweiz Arch Tierh* 159: 373-380. doi: 10.17236/sat00120
3. **Burow E, Simoneit C, Tenhagen BA, Käsbohrer A. 2014.** Oral antimicrobials increase antimicrobial resistance in porcine *E. coli* – a systematic review. *Prev Vet Med* 113: 364-375. doi: 10.1016/j.prevetmed.2013.12.007
4. **Chopra I, Roberts M. 2001.** Tetracycline antibiotics: mode of action applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol R* 65: 232-260. doi: 10.1128/mmbr.65.2.232-260.2001
5. **[CIPARS] Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance. 2018.** Resumen ejecutivo de la vigilancia de la resistencia antimicrobiana canadiense. [Internet]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/surveillance/canadian-integrated-program-antimicrobial-resistance-surveillance-cipars.html>
6. **Jones CS, Osborne DJ, Stanley J. 1992.** Enterobacterial tetracycline resistance in relation to plasmid

- incompatibility. *Mol Cell Probe* 6: 313-317. doi: 10.1016/0890-8508(92)90007-k
7. **Kozak GK, Boerlin P, Janecko N, Reid-Smith RJ, Jardine C. 2008.** Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from swine and wild small mammals in the proximity of swine farms and in natural environments in Ontario, Canada. *Appl Environ Microb* 75: 559-566. doi: 10.1128/aem.01821-08
  8. **Lanz R, Kuhnert P, Boerlin P. 2003.** Antimicrobial resistance and resistance gene determinants in clinical *Escherichia coli* from different animal species in Switzerland. *Vet Microbiol* 91: 73-84. doi: 10.1016/s0378-1135(02)00263-8
  9. **Lim SK, Lee HS, Nam HM, Cho YS, Kim JM, Song SW, Park YH, Jung SC. 2007.** Antimicrobial resistance observed in *Escherichia coli* strains isolated from fecal samples of cattle and pig in Korea during 2003-2004. *Int J Food Microbiol* 116: 283-286. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2006.12.014
  10. **Luppi A. 2017.** Swine enteric colibacillosis: diagnosis, therapy and antimicrobial resistance. *Porcine Health Manag* 3: 16. doi:10.1186/s40813-017-0063-4
  11. **Madsen L, Aarestrup FM, Olsen JE. 2000.** Characterization of streptomycin resistance determinants in Danish isolates of *Salmonella typhimurium*. *Vet Microbiol* 75:73. doi: 10.1016/S0378-1135(00)00207-8
  12. **Maynard C, Fairbrother JM, Bekal S, Sanschagrin F, Levesque RC, Brousseau R, Masson L, et al. 2003.** Antimicrobial resistance genes in Enterotoxigenic *Escherichia coli* O149:K91 isolates obtained over a 23-year period from pigs. *Antimicrob Agents Ch* 47: 3214-3221. doi: 10.1128/AAC.47.10.3214-3221.2003
  13. **Mazurek J, Bok E, Baldy-Chudzik K. 2018.** Complexity of antibiotic resistance in commensal *Escherichia coli* derived from pigs from an intensive-production farm. *Microbes Environ* 33: 242-248. doi: 10.1264/jsme2.me17041
  14. **Monterroso M, Salvatierra G, Sedano A, Calle S. 2019.** Detección fenotípica de mecanismos de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* aisladas de infecciones entéricas de porcinos provenientes de granjas de producción tecnificada. *Rev Inv Vet Perú* 30: 455-464. doi: 10.15381/rivep.v30i1.15670
  15. **[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2001.** Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS. [Internet]. Disponible en: [http://www.antibioticos.mscbs.gob.es/PDF/resist\\_OMS\\_estrategia\\_mundial\\_contra\\_resistencias.pdf](http://www.antibioticos.mscbs.gob.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf)
  16. **Perreten V, Boerlin P. 2003.** A new sulfonamide resistance gene (sul3) in *Escherichia coli* is widespread in the pig population of Switzerland. *Antimicrob Agents Ch* 47: 1169-1172. doi: 10.1128/aac.47.3.1169-1172.2003
  17. **Saldarriaga TF, Calle ES, Camacho SC. 2000.** Resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* provenientes de lechones lactantes criados en una granja tecnificada de Lima. *Rev Inv Vet Perú* 11: 93-98. doi: 10.15381/rivep.v11i2.7066
  18. **Schwaiger K, Hölzel C, Bauer J. 2010.** Resistance gene patterns of tetracycline resistant *Escherichia coli* of human and porcine origin. *Vet Microbiol* 142: 329-336. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.09.066
  19. **Sheikh AA, Checkley S, Avery B, Chalmers G, Bohaychuk V, Boerlin P, Smith R, et al. 2012.** Antimicrobial resistance and resistance genes in *Escherichia coli* isolated from retail meat purchased in Alberta, Canada. *Foodborne Pathog Dis* 9: 625-631. doi: 10.1089/fpd.2011.1078
  20. **Smith MG, Jordan D, Chapman TA, Chin JJC, Barton MD, Do TN, Fahy VA, et al. 2010.** Antimicrobial resistance and virulence gene profiles in multi-drug resistant enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from pigs with post-weaning diarrhoea. *Vet Microbiol* 145: 299-307. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.04.004



21. **Sunde M, Fossum K, Solberg A, Sorum H. 1998.** Antibiotic resistance in *Escherichia coli* of the normal intestinal flora of swine. *Microb Drug Resist* 4: 289-299. doi: 10.1089/mdr.1998.4.289
22. **Sunde M, Norström M. 2005.** The genetic background for streptomycin resistance in *Escherichia coli* influences the distribution of MICs. *J Antimicrob Chemoth* 56: 87-90. doi: 10.1093/jac/dki150
23. **Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, et al. 2015.** Global trends in antimicrobial use in food animals. *P Natl Acad Sci USA* 112: 5649-5654. doi: 10.1073/pnas.1503141112
24. **Werth B. 2020.** Manual MSD: Aminoglucósidos. [Internet]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/aminogluc%C3%B3sid>
25. **Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, Zhang J. 2019.** Diseases of Swine. 7<sup>th</sup> ed. Hoboken: Wiley Blackwell. p 807-834.
26. **Zhao J, Dang H. 2010.** Identification of a globally distributed clinical streptomycin-resistance plasmid and other resistance determinants in a coastal bay of China. *Lett Appl Microbiol* 52: 1-8. doi: 10.1111/j.1472-765x.2010.02958.x